

Aus der Abteilung für Geburtshilfe der Frauenklinik
Berlin-Neukölln
Arbeitsgruppe Perinatale Medizin der Freien Universität
Berlin
Leiter : Professor Dr. med. Erich Saling

HPL- und Glukosebestimmung im Serum während oraler Glukosebelastung bei normaler Schwangerschaft und Gestationsdiabetes

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Marlies Engelhardt
aus
Berlin

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Geburtshilfe der Frauenklinik
Berlin-Neukölln
Arbeitsgruppe Perinatale Medizin der Freien Universität
Berlin
Leiter : Professor Dr. med. Erich Saling

HPL- und Glukosebestimmung im Serum während oraler Glukosebelastung bei normaler Schwangerschaft und Gestationsdiabetes

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Marlies Engelhardt
aus
Berlin

Referent: Prof. Dr. E. Saling

Koreferent: Prof. Dr. H.-J. Quabbe

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18.11.1977



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	5
2. Methodik	9
2.1. Auswahl der Patientinnen	9
2.2. Glukosetoleranztest	9
2.3. Glukosebestimmung	10
2.4. HPL-Bestimmung	10
2.5. Statistische Methoden	12
3. Ergebnisse	14
3.1. Darstellung der direkten Abhängigkeit der Blutzuckerwerte von den HPL-Werten der 33., 34. und 35. Schwangerschaftswoche	14
3.2. Darstellung des HPL-Zuwachses in Abhängig- keit vom Blutzuckerzuwachs	18
3.2.1. vor der Belastung/1. Stunde nach der Belastung (normale und path. Gruppe)	18
3.2.2. 1. Stunde nach Belastung/2. Stunde nach Belastung der normalen Gruppe	21
3.2.3. 1. Stunde nach Belastung/2. Stunde nach Belastung der path. Gruppe	23
3.2.4. 2. Stunde nach Belastung/3. Stunde nach Belastung der path. Gruppe	25
3.3. HPL-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzucker- zuwachs mit zeitlicher Verzögerung	27
3.3.1. bei der path. Gruppe	27
3.4. Darstellung des unterschiedlichen Verhaltens der HPL-Wertepaare mit Hilfe der Regressions- geraden	29
3.4.1. Die normale Gruppe	29
3.4.2. Die path. Gruppe	31
4. Schlußfolgerungen	33
5. Zusammenfassung	35
6. Literaturübersicht	36
7. Danksagung	41
8. Lebenslauf	42

1. Einleitung

Zur Verbesserung der Überwachungsmethoden von Risikoschwangerschaften werden z.Z. zahlreiche biochemische Parameter untersucht, die mehr oder weniger direkt die Funktion der Plazenta widerspiegeln.

Im wesentlichen gibt es folgende Methoden:

1. Die Bestimmung von Steroidhormonen im Urin oder Plasma/Serum. Hierzu gehören hauptsächlich die Gesamtöstrogenbestimmung im 24-Stunden-Urin, die Bestimmung des freien Östriols oder des Gesamtöstriols im Plasma bzw. Serum.
2. Die Bestimmung des humanen plazentaren Laktogens (HPL) im Serum.
3. Die Bestimmung von Pregnan diol und des Choriongonadotropins im Urin.
4. Die funktionelle Belastung der fetoplazentaren Einheit mit Östrogenvorläufern (DHEA-S-Belastungstest nach Lauritzen und van der Crabben) (7).

Das humane plazentare Laktogen (HPL) gewinnt dabei zunehmende Bedeutung. Es ist aus folgenden Gründen als Index für die Plazentafunktion geeignet:

1. Es wird ausschließlich von der Plazenta gebildet (12,17).
2. Der Serumspiegel ist keinen Tagesschwankungen unterworfen.
3. Die biologische Halbwertszeit liegt bei etwa 20 Minuten (31).
4. HPL läßt sich gut mit Hilfe des Radioimmunoassays bestimmen, da es in Größenordnungen von $\mu\text{g/ml}$ vorhanden ist.

Dieses Proteohormon wurde erstmals 1961 von Ito und Higashi (15) isoliert.

Josimovich und McLaren (16) konnten 1962 nachweisen, daß dieses Hormon nur in der Plazenta gebildet wird.

Während eines regelrechten Schwangerschaftsverlaufes steigen die HPL-Konzentrationen von der 6. bis zur 36. Schwangerschaftswoche kontinuierlich an und fallen danach bis zum Entbindungstermin leicht ab.

Das Maximum der HPL-Werte liegt in der 36. Woche bei 11 $\mu\text{g/ml}$ Serum, während sich eine mittlere HPL-Konzentration am errechneten Termin von 6 $\mu\text{g/ml}$ Serum fand (4).

Der kontinuierliche Abfall der HPL-Serumkonzentration wurde bei Entbundenen durch Messungen gezeigt (21,5).

HPL wird in den Synzytiotrophoblasten der Plazenta synthetisiert und ist etwa von der 6. Schwangerschaftswoche an nachweisbar. Es wird zum größten Teil an den mütterlichen Kreislauf abgegeben, während die Spiegel im Feten selbst um etwa zwei bis drei Zehnerpotenzen niedriger liegen (9,19).

Metabolisiert wird HPL in der Leber und den Nieren. Nur ein kleiner Teil wird mit dem Urin ausgeschieden, wahrscheinlich der größte mit dem Stuhl.

Die physiologische Bedeutung des HPL liegt in einem somatotropen, laktotropen und mammotropen Effekt (10,12).

HPL-Konzentrationen unter 4 $\mu\text{g/ml}$ Serum nach dem Schwangerschaftsalter 30/0 (gerechnet werden vollendete Wochen + Tage) werden als Zeichen fetaler Gefährdung angesehen.

Allerdings fanden Spellacy und Mitarbeiter (29) in 15 Fällen mit toten Feten keine pathologischen HPL-Spiegel.

Die Bestimmung des HPL eignet sich besonders zur Plazentafunktionsdiagnostik.

Hellberg, von der Perinatalen Gruppe Berlin, (14) untersucht in einer Arbeit die Rolle des HPL in Zusammenhang mit durch latenten Diabetes mellitus komplizierten Schwangerschaften. Vor der 33. Schwangerschaftswoche liegen die HPL-Werte bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes und normalgewichtigen Kindern über den HPL-Werten der Norm.

Bei Schwangeren mit intrauterin entwickelten Kindern liegen die HPL-Werte unter den Medianwerten der Norm.

Eine Indikation zur vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung sollte sich nicht allein auf HPL-Werte stützen.

Keller (18) fand in 35 % von Fällen mit leichter Gestose falsch pathologische HPL-Konzentrationen ohne makroskopisch sichtbare Veränderungen von Fet und Plazenta.

Nach Lindberg (23) und anderen Autoren (26,27,28,30) zeigen die mütterlichen HPL-Konzentrationen beim Diabetes mellitus keinen typischen Verlauf. Sie bewegen sich im Normbereich oder darüber.

Cohen und Mitarbeiter (6) beschrieben in einer Studie, daß komplikationslose Schwangerschaften von Diabetikerinnen sich ebenfalls mit ihren HPL-Werten im Normbereich oder wenig erhöht befinden. Schlecht eingestellte bzw. wenig kontrollierte Patientinnen zeigen dagegen einen relativ starken Anstieg. Die Beziehungen zwischen HPL und Insulin in der normalen Schwangerschaft sowie beim latenten und manifesten Diabetes haben Bass und Mitarbeiter (1) untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß HPL-Werte erst nach Belastung mit höheren, intravenös und protrahiert verabreichten Glukosemengen verändert werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es festzustellen, ob es einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des oralen Glukosetoleranztestes (GTT) und dem HPL gibt. Der GTT ist keine Routineuntersuchung, er wird nur bei Frauen mit besonderen Verdachtsmomenten ausgeführt.

Ein Gestationsdiabetes läßt sich nur mit Hilfe von Belastungsmethoden erfassen. Er stellt eine bestimmte Form des Diabetes mellitus dar.

Diabetes mellitus wird jede lang dauernde, mit Hyperglykämie und gewöhnlich auch mit Glukosurie einhergehende Regulationsstörung des intermediären Stoffwechsels bezeichnet, die aufgrund einer primären oder sekundären Insuffizienz der Insulinproduktion der β -Zellen des Pankreas bedingt sind.

Nach dem Vorschlag der Weltgesundheitsorganisation (1965) und der Britischen Diabetes-Gesellschaft (1968) wird zwischen dem

1. potentiellen
2. verdächtigen (latenten)
3. asymptomatischen und
4. manifesten

Diabetes unterschieden. Wir bezeichnen diesen verdächtigen Diabetes als Gestationsdiabetes.

Normalerweise werden Diabetikerinnen vor dem Geburtstermin, nämlich in der 37. Woche, entbunden.

Bei Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes erfolgt die Entbindung erst zum Termin (25).

2. Methodik

2.1. Auswahl der Patientinnen

Vom März 1973 bis Januar 1974 wurden in der Beratungsstelle der Frauenklinik des Krankenhauses Neukölln 111 Glukosebelastungstests bei 94 werdenden Müttern durchgeführt. Voraussetzung für die Auswahl der Schwangeren waren anamnestische Verdachtshinweise, die durch einen Anamnesebogen oder klinische Hinweise wie Glukosurien, übermäßige Gewichtszunahme, fetale Makrosomie bei Ultraschalldiagnostik etc. festgestellt wurden.

2.2. Glukosetoleranztest (GTT)

Die Messungen des Blutzuckers und des HPL erfolgen alle im Serum nach intravenöser Blutabnahme.

Vor dem Test soll sich die Patientin drei Tage lang kohlenhydratreich ernähren. Der Glukosebelastung muß eine Nüchternperiode von zwölf Stunden vorausgehen.

Folgende Faktoren können den GTT stören:

Enterale Resorptionsstörungen, fieberhafte Erkrankungen, Überfunktion endokriner Drüsen (Hyperthyreose, Cushing-Syndrom etc.), Fettsucht, Lebererkrankungen und Schwangerschaft.

Die orale Belastung wird mit einer Nüchternmessung begonnen. Danach wird nach 60 Minuten, 120 Minuten und 180 Minuten noch einmal der Blutzucker gemessen. Liegt ein Testergebnis im Grenzbereich, wird der Test später wiederholt.

Bei der Durchführung und der Auswertung des GTT nehmen wir die Angaben von O'Sullivan und Mahan, deren Normwerte wir auf die bei uns gebrauchte Methodik umrechnen. Wir gehen von venösem Blut aus.

	<u>NORMAL</u>	<u>SUSPEKT</u>	<u>DIABETISCH</u>
Nüchtern	< 90	90 - 99	> 100
1. Stunde	< 145	145 - 179	> 190
2. Stunde	< 130	130 - 159	> 160
3. Stunde	< 115	115 - 139	> 140

2.3. Glukosebestimmung

Gemessen wird der Glukosespiegel mit dem Beckman Glukose-Analysator. Die Bestimmung der Glukose basiert auf der Messung des Sauerstoffverbrauches während der enzymatischen Oxydation in Gegenwart von Glukoseoxydase. Die Abnahme der Sauerstoffkonzentration wird mittels eines Sauerstoffsensors polarographisch gemessen und elektronisch zur Abnahmegeschwindigkeit differenziert (Kinetische Messung). Das Maximum der Abnahmegeschwindigkeit ist der Glukosekonzentration der Probe direkt proportional.

Eine Qualitätskontrolle des Meßgerätes wurde mit 25 mg%, 50 mg%, 75 mg%, 100 mg% und 200 mg% eines Glukosestandards gemessen. Es wurde bei 25 mg% Standardglukoselösung eine Richtigkeit von 96 % und eine relative Standardabweichung = Präzisions-Variationskoeffizient von 5,4 % erreicht.

	<u>RICHTIGKEIT</u>	<u>PRÄZISIONS-VARIATIONS-KOEFFIZIENT</u>
50 mg%	100 %	4,2 %
75 mg%	100 %	3,6 %
100 mg%	97 %	3,4 %
150 mg%	99 %	3,7 %
200 mg%	99 %	2,8 %

2.4. HPL-Bestimmung

Zur HPL-Bestimmung im mütterlichen Serum wurde die Methode von Letchworth et al. (22), in Form des Radioimmunoassay der Firma Amersham/Buchler benutzt.

Der Gesamtbereich des Testes liegt zwischen 0,02 und 10 $\mu\text{g/ml}$ Serum. Er wird in drei sich überlappende Bereiche unterteilt, die mit den gleichen Reagenzien, jedoch nach drei verschiedenen Verfahren untersucht werden.

Bereich A 1,5 - 10 $\mu\text{g/ml}$ ist der dritte und z.T. zum zweiten Trimenon geeignet. Die größte Genauigkeit liegt zwischen 3 und 6 $\mu\text{g/ml}$. Die beiden anderen Bereiche liegen mit B zwischen 0,25 - 1,5 $\mu\text{g/ml}$ und mit C zwischen 0,02 - 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Mit diesem Testansatz ist bereits eine HPL-Untersuchung im ersten und zweiten Trimenon möglich.

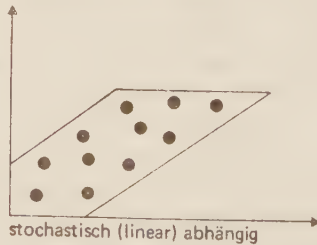
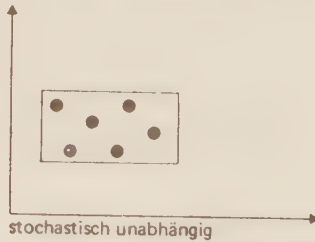
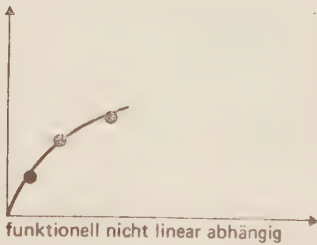
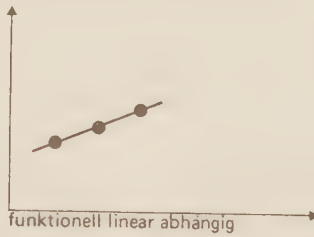
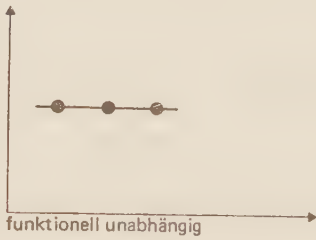
Die physiologischen HPL-Werte liegen in der 20. Schwangerschaftswoche bei 1 $\mu\text{g/ml}$ und steigen bis zu 7 $\mu\text{g/ml}$ in der 38. Schwangerschaftswoche.

Das Prinzip der Radioimmunoassay-Methode ist die Konkurrenzhemmung des HPL der zu untersuchenden Proben und des (^{125}J) HPL um die Bindungswerten eines HPL-spezifischen Antikörpers. Nach kurzer Inkubationszeit ist der Anteil des an Antikörper gebundenen (^{125}J) HPL umgekehrt proportional der Konzentration des ursprünglich in der Probe vorhandenen unmarkierten HPL. Nach Ausfällung mit Äthanol und Zentrifugieren werden die antikörpergebundenen Teilchen von ungebundenen getrennt und dann die Radioaktivität gemessen. Die Meßwerte der verschiedenen Standardserien ergeben, miteinander verbunden, die Eichkurve, aus der die HPL-Konzentration der unbekannten Seren ermittelt werden kann.

Die Qualitätskontrolle dieser Messung ergab eine Richtigkeit von 99 % und einen Präzisions-Variationskoeffizienten von 5,5 %. HPL wurde ebenso wie der GTT 3mal gemessen: nüchtern, nach 60 Minuten, 120 Minuten und bei pathologischen Werten nach 180 Minuten.

2.5. Statistische Methoden

Zur Beschreibung und Prüfung von Zusammenhängen zwischen HPL und dem GTT wurden zur statistischen Auswertung Regressionsgeraden gewählt. Mit Hilfe der Regressionsgeraden ist es möglich auszusagen, ob eine Abhängigkeit zwischen zwei Merkmalen besteht, in dem Sinne, daß eine Änderung von x eine Änderung von y nach sich zieht. Dabei lassen sich folgende Ergebnisse ablesen:



Zur Beurteilung der Richtung von Veränderungen wurde der Zeichentest benutzt. Dabei wird die Differenz zwischen Anfangs- und Endwert bestimmt und gezählt, wie oft sie positiv, negativ oder null ist. Differenzen, die null sind, werden ausgeschlossen. Für die verbleibenden Differenzen wird in einer Tabelle (32) geprüft, ob das Überwiegen eines Vorzeichens (daher heißt der Test auch Vorzeichentest) statistisch signifikant ist.

3. Ergebnisse

Zuerst wird die Grundgesamtheit von 111 Glukosetoleranztesten in normale und pathologische Ergebnisse unterteilt. Als Grundlage zur Auswertung dient die oben bezeichnete Tabelle von O'Sullivan und Mahan.

47 Belastungen sind normal. 64 Glukosebelastungen, die suspekt oder pathologisch sind, weisen auf einen Gestationsdiabetes hin. Bei den folgenden Ausführungen werden diese beiden Gruppen als pathologische und normale Gruppe bezeichnet.

3.1. Darstellung der direkten Abhängigkeit der Blutzuckerwerte von den HPL-Werten der 33., 34., 35. Schwangerschaftswoche

Es wird ein Kollektiv von HPL- und Blutzuckerwerten des Schwangerschaftsalters 32/0 - 34/6 zusammengestellt.

Es ergeben sich 17 Belastungstests, deren Ergebnisse in einem rechtwinkligen Koordinatensystem (Abb. 1,2,3) aufgetragen sind. (Abszisse = Glukosewert, Ordinate = HPL-Wert)

Diese drei Schwangerschaftswochen wurden deshalb ausgewählt, weil deren Werte physiologischerweise in diesem kurzen Zeitraum relativ nahe beieinanderliegen. Außerdem steht in diesem Zeitraum die größte Anzahl von Belastungsversuchen zur Verfügung. Es werden HPL vor Belastung gegen Glukose vor Belastung (Abb.1), HPL 1. Stunde nach Belastung gegen Glukose 1. Stunde nach Belastung (Abb.2) und HPL 2. Stunde nach Belastung gegen Glukose 2. Stunde nach Belastung (Abb.3) aufgetragen.

In allen diesen Fällen ergeben sich stochastisch unabhängige Punktwolken. Bei einer direkten Gegenüberstellung des HPL-Werts mit dem Blutzucker kann also kein Zusammenhang festgestellt werden.

Abb. 1

Direkte Gegenüberstellung von HPL- und Glukosewerten bei Nüchternheit
der 33, 34, u. 35 SSW

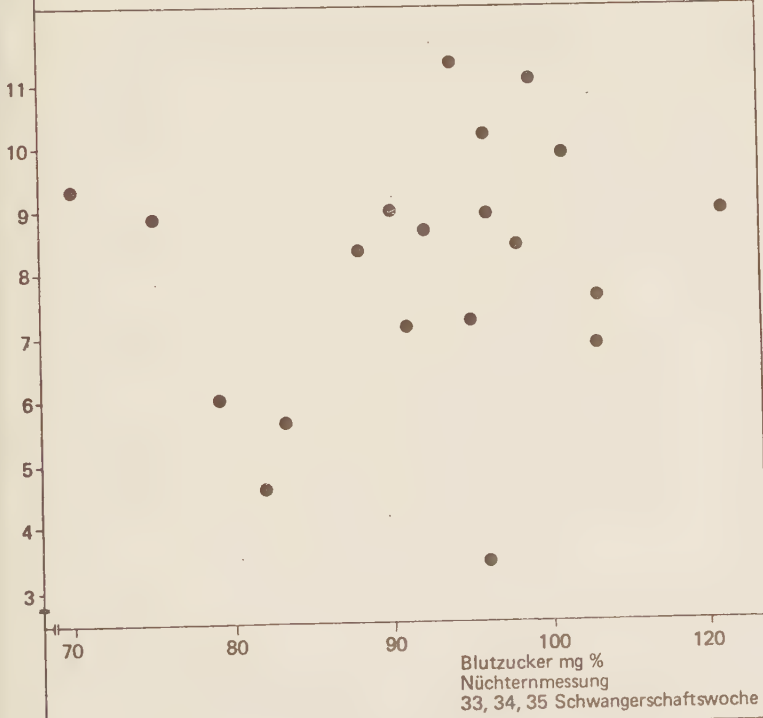


Abb. 2

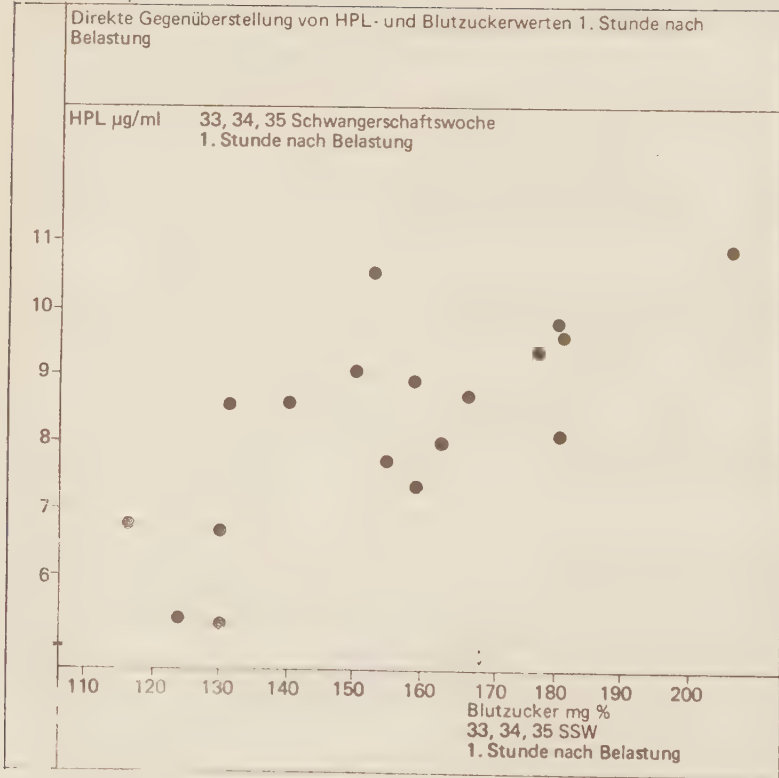
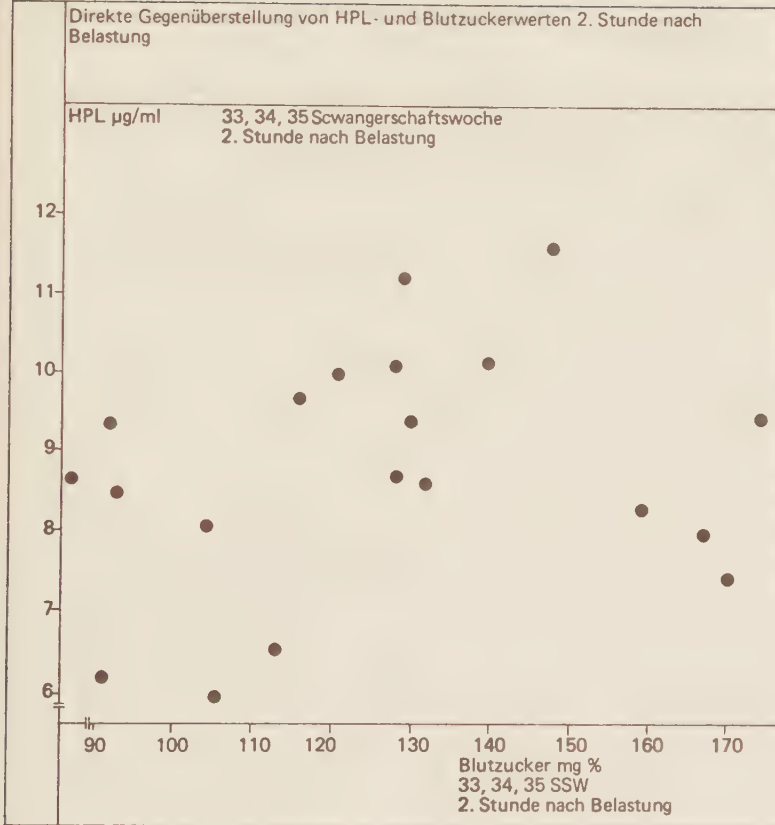


Abb. 3



3.2. Darstellung des HPL-Zuwachses in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs

Da eine direkte Gegenüberstellung zu keinem positiven Ergebnis führt, werden als nächstes nicht die Werte selbst, sondern deren Veränderung während des GTT untersucht.

Bei den durchgeführten Messungen: nüchtern (= vor Belastung),

1. Stunde nach Belastung, 2. Stunde nach Belastung und z.T.

3. Stunde nach Belastung werden die Wertdifferenzen gegeneinander im Koordinatensystem aufgetragen. (Abszisse = Blutzucker-differenz, Ordinate = HPL-Differenz)

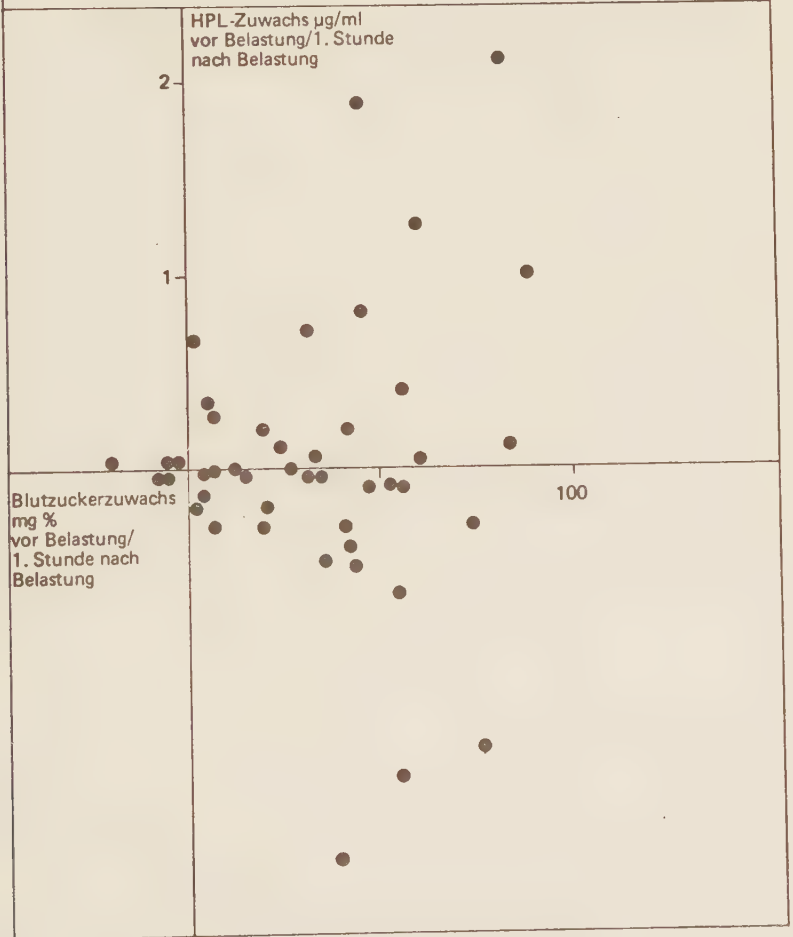
3.2.1. HPL-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs vor der Belastung gegen 1. Stunde nach der Belastung (normale und pathologische Gruppe)

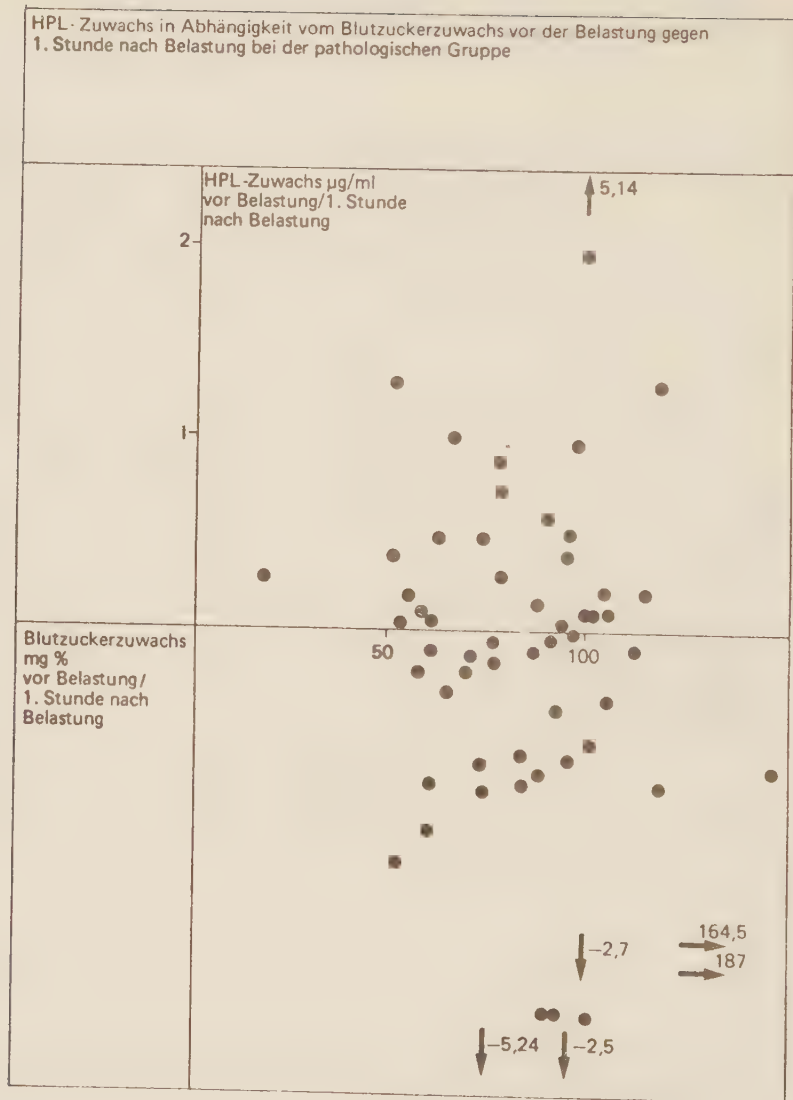
Auf den Abb. 4 und 5 wird der HPL-Zuwachs nüchtern/1. Stunde nach Belastung in Abhängigkeit vom Glukosezuwachs nüchtern/1. Stunde nach Belastung aller GTT dargestellt. Es findet sich sowohl bei der normalen Gruppe als auch bei der pathologischen Gruppe eine stochastisch unabhängige Punktwolke:

Bei dem in der 1. Stunde nach Glukosegabe physiologischerweise positiven Glukosezuwachs zeigt sich in beiden Gruppen eine gleichmäßige Verteilung von HPL-Zunahme und HPL-Abnahme (24/23), wobei die HPL-Veränderung nach Richtung und Größe keinen Zusammenhang mit der Größe der Zunahme des Blutzuckerspiegels aufweist. Der mittlere HPL-Zuwachs beträgt in beiden Gruppen $0,5 \mu\text{g/ml}$.

Abb. 9

HPL-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs vor der Belastung gegen
1. Stunde nach Belastung bei der normalen Gruppe





3.2.2. HPL-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs
1. Stunde nach der Belastung gegen 2. Stunde nach
der Belastung (normale Gruppe)

Bei Abb. 6, die den HPL-Zuwachs 1. Stunde nach Belastung/2. Stunde nach Belastung in Abhängigkeit vom Glukosezuwachs in der gleichen Zeit wiedergibt, zeigt sich in der normalen Gruppe ebenfalls eine stochastisch unabhängige Punktwolke. Auch hier kann kein Zusammenhang zwischen der beobachteten Blutzucker- und HPL-Veränderung festgestellt werden.

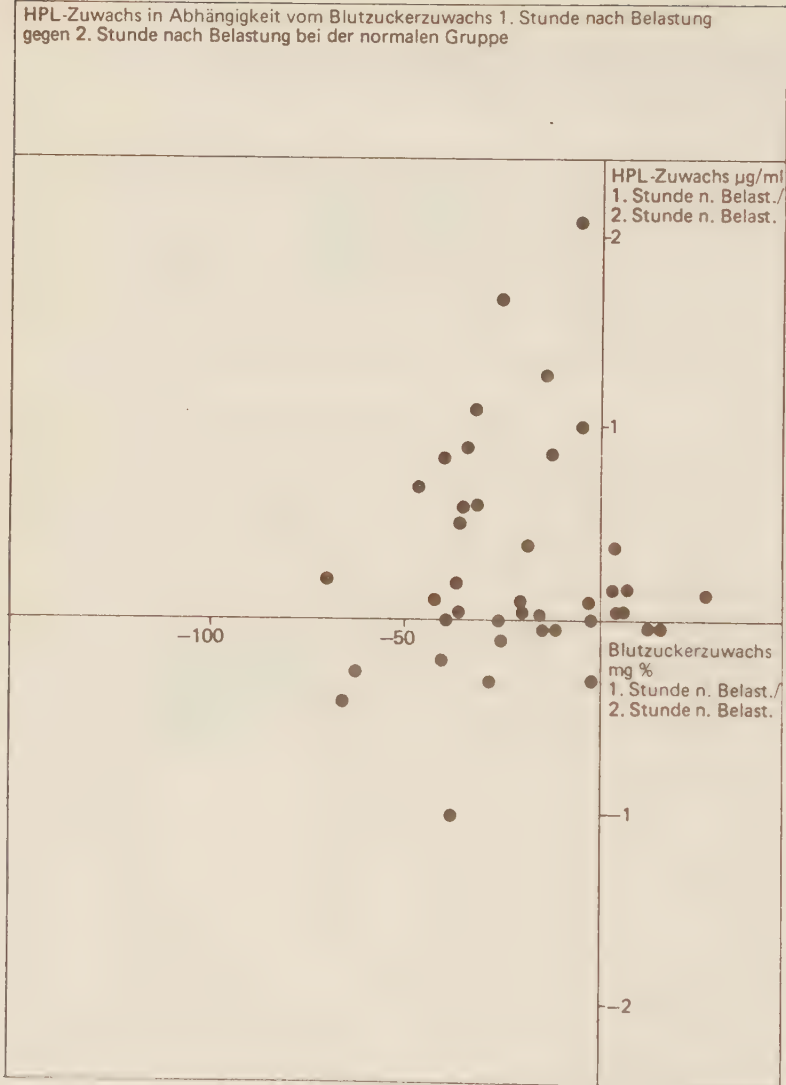
Allerdings kann bei der normalen Gruppe eine andere Beobachtung gemacht werden:

Von den 47 Belastungen zeigten 32 einen HPL-Zuwachs und nur 15 einen HPL-Abfall. Dieser Unterschied ist im Zeichentest signifikant ($2\alpha < 0,05$), das heißt also, daß es in dieser Gruppe von der ersten zur zweiten Stunde einen statistisch gesicherten häufigeren HPL-Zuwachs als -Abfall gibt. Dabei läßt sich, wie oben gezeigt, kein Zusammenhang mit den im gleichen Zeitraum stattgefundenen Blutzuckeränderungen erkennen.

Die mittlere Zuwachsgröße beträgt bei den 32 positiven Werten $+0,4 \mu\text{g/ml}$ und bei den 15 negativen Werten $-0,3 \mu\text{g/ml}$. Das ergibt bei den 47 Messungen einen mittleren Gesamtzuwachs von $+0,2 \mu\text{g/ml}$.

Abb. 6

HPL-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs 1. Stunde nach Belastung
gegen 2. Stunde nach Belastung bei der normalen Gruppe



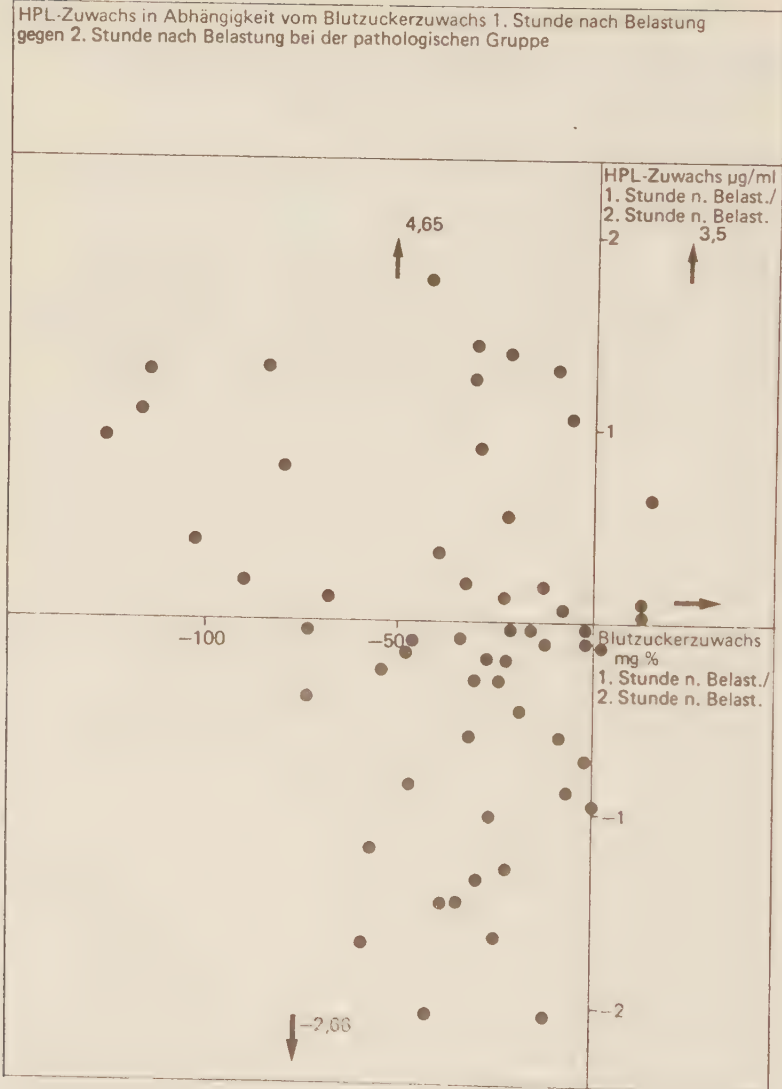
3.2.3. HPL-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs
1. Stunde nach der Belastung gegen 2. Stunde nach
der Belastung (pathologische Gruppe)

Die pathologische Gruppe (Abb.7) hat in dieser Zeitspanne 1. Stunde nach Belastung/2. Stunde nach Belastung keine statistisch signifikante Verteilung.

Bei insgesamt 64 Messungen gab es bei 26 einen HPL-Zuwachs und bei 38 einen HPL-Abfall. Eine genauere Aufschlüsselung ergibt bei dem HPL-Zuwachs einen Durchschnittswert von $1,0 \mu\text{g/ml}$ und beim HPL-Abfall einen Durchschnittswert von $-0,7 \mu\text{g/ml}$; das ergibt eine Gesamtveränderung, die geringer ist als die Meßgenauigkeit.

Abb. 7

HPL-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs 1. Stunde nach Belastung
gegen 2. Stunde nach Belastung bei der pathologischen Gruppe



3.2.4. HPL-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs
2. Stunde nach der Belastung gegen 3. Stunde nach
der Belastung (pathologische Gruppe)

Erst eine Stunde später, 2. Stunde nach Belastung/3. Stunde nach Belastung (Abb.8), ist in der pathologischen Gruppe, bei einem HPL-Zuwachsanstieg mit dem Verhältnis von 11 zu 1, eine signifikant häufigere HPL-Zunahme als -Abnahme vorhanden: 11 HPL-Werte zeigen einen Anstieg und nur 1 einen Abfall (24,0,01).

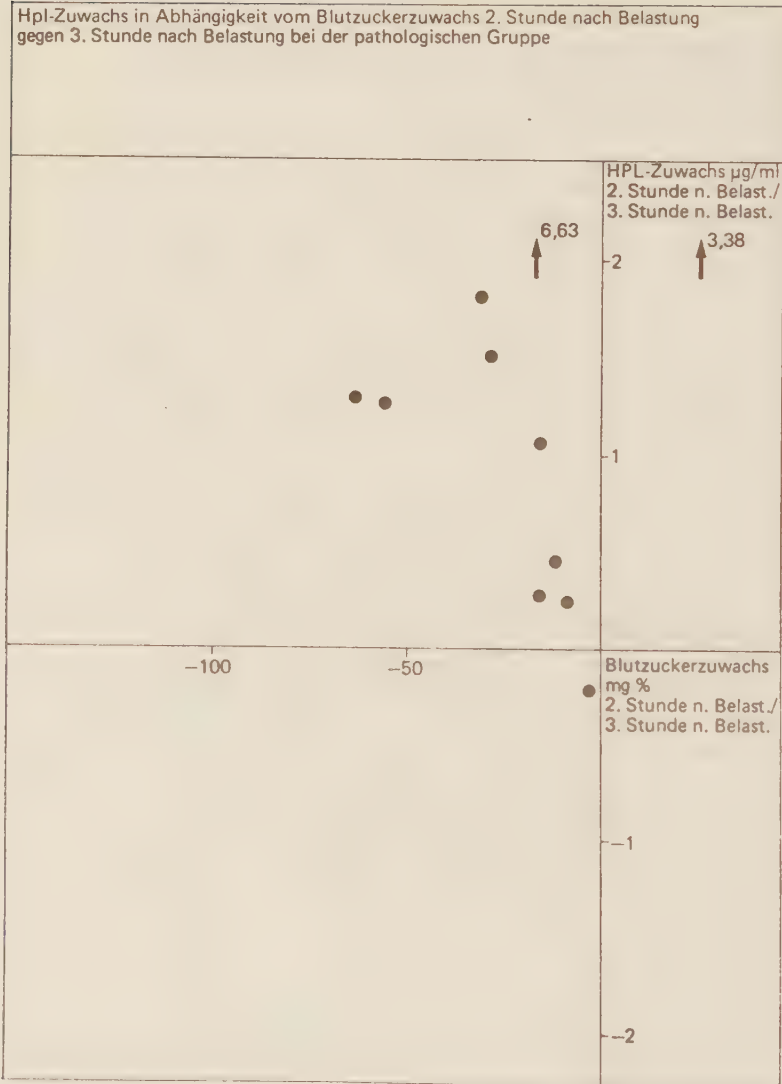
Der HPL-Zuwachs hat hier einen Durchschnittswert von $1,6 \mu\text{g/ml}$. Der Gesamtzuwachs beträgt immerhin $1,5 \mu\text{g/ml}$. Man kann also die gleichen Folgerungen ziehen wie bei der normalen Gruppe 1. Stunde nach Belastung/2. Stunde nach Belastung.

Die Auswertung 2. Stunde nach Belastung/3. Stunde nach Belastung war bei der normalen Gruppe nicht möglich, da eine vierte Messung nur bei den Schwangeren durchgeführt wurde, deren Blutzucker nach 120 Minuten nicht unter $130 \text{ mg\%}$ gesunken war und die definitionsgemäß zur pathologischen Gruppe gehören.

Zusammenfassend läßt sich bisher sagen, daß der HPL-Zuwachs bei den gesunden Frauen bereits von der 1. Stunde nach Belastung zur 2. Stunde nach Belastung, bei den Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes dagegen erst ca. 1 Stunde später, von der 2. Stunde nach Belastung/3. Stunde nach Belastung steigt. Da die Messungen stündlich durchgeführt wurden, war eine genauere Bestimmung der Verzögerung nicht möglich.

Abb. 8

Hpl-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs 2. Stunde nach Belastung
gegen 3. Stunde nach Belastung bei der pathologischen Gruppe



3.3. HPL-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs mit zeitlicher Verzögerung

Die Frage ist, ob die HPL-Veränderung der Blutzuckeränderung mit zeitlicher Verzögerung folgt. Deshalb stellen wir zunächst den HPL-Zuwachs 1. Stunde nach Belastung/2. Stunde nach Belastung der normalen Gruppe dem Glukosezuwachs nüchtern/1. Stunde nach Belastung der normalen Gruppe gegenüber (Abb.9).

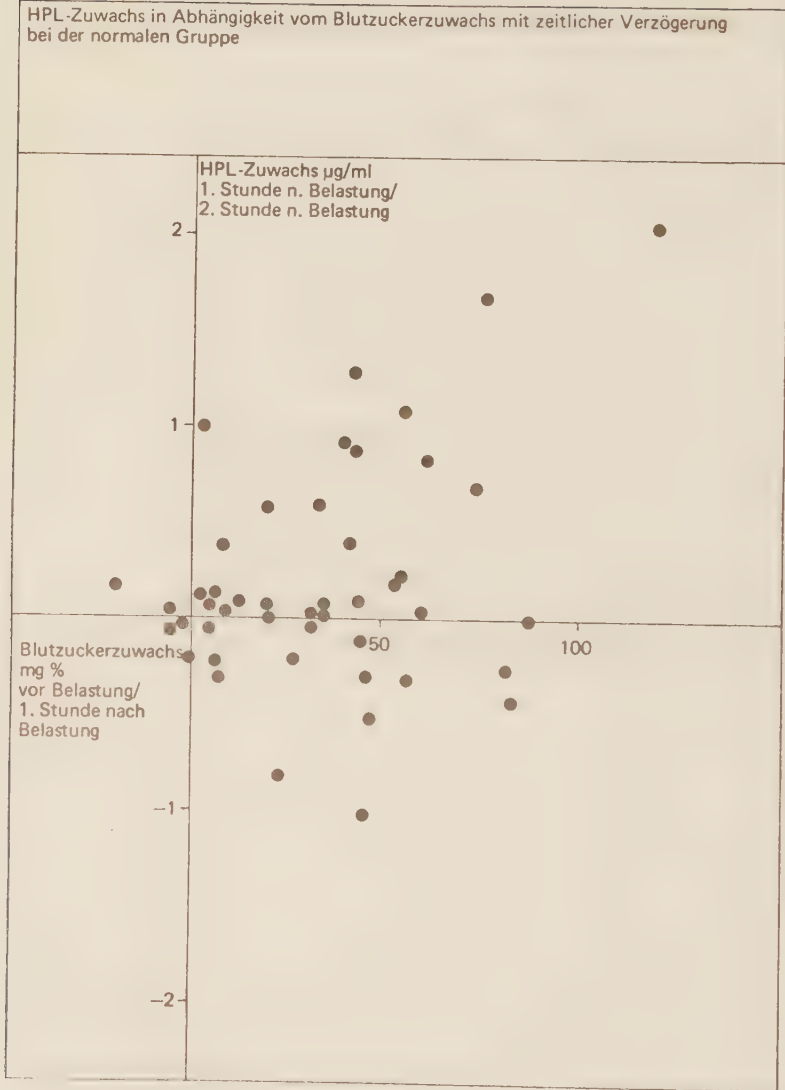
Es ergab sich wieder eine stochastisch unabhängige Punktwolke, die auch hier auf keinen Zusammenhang schließen läßt. Wie oben gesagt (3.2.2.), überwiegt im Zeitabschnitt von der 1. zur 2. Stunde der HPL-Zuwachs signifikant gegenüber der HPL-Abnahme.

3.3.1. HPL-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs mit zeitlicher Verzögerung bei der pathologischen Gruppe

Für die pathologische Gruppe ergab sich ebenfalls eine regellose Verteilung, die hier nicht dargestellt ist. Das gilt in dieser Gruppe auch für die Gegenüberstellung HPL-Zuwachs 2. Stunde nach Belastung/3. Stunde nach Belastung gegen Blutzuckerzuwachs 1. Stunde nach Belastung/2. Stunde nach Belastung.

Abb. 9

HPL-Zuwachs in Abhängigkeit vom Blutzuckerzuwachs mit zeitlicher Verzögerung
bei der normalen Gruppe



3.4. Darstellung des unterschiedlichen Verhaltens der HPL-Wertepaare mit Hilfe der Regressionsgeraden

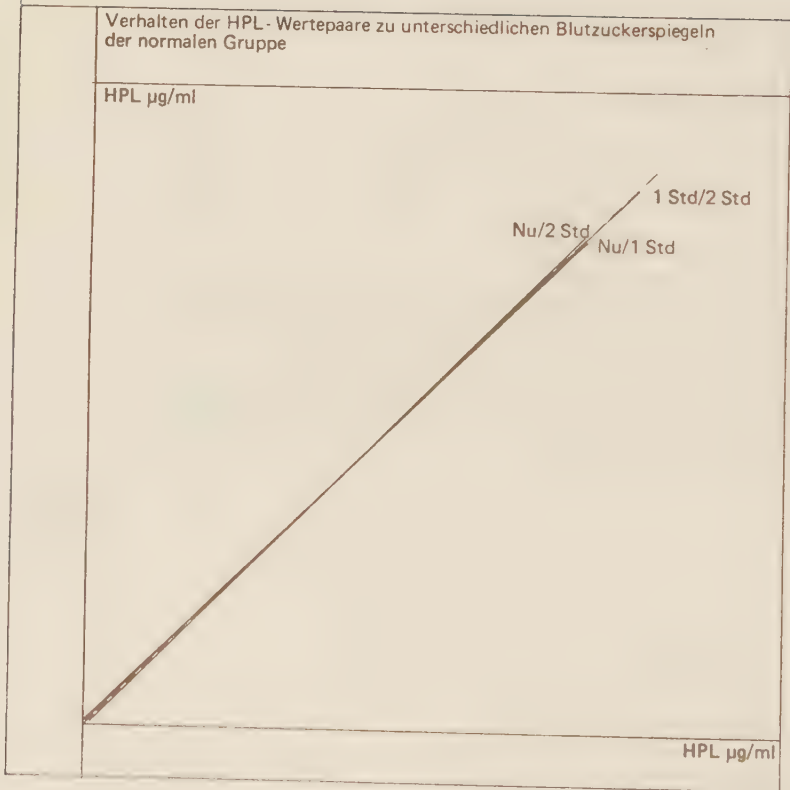
Es gibt noch eine weitere Möglichkeit, die Abhängigkeit des HPL-Blutspiegels vom Blutzuckerspiegel zu prüfen. Man untersucht den Zusammenhang zwischen den drei HPL-Werten einer Belastung. Dabei wird das Verhalten des Blutzuckerspiegels nicht berücksichtigt.

3.4.1. Die normale Gruppe

Auf Abb. 10 werden die Regressionsgeraden der HPL-Wertepaare (nüchtern/1. Stunde nach Belastung, nüchtern/2. Stunde nach Belastung, 1. Stunde nach Belastung/2. Stunde nach Belastung) der gesunden Frauen aufgetragen.

Die Geraden liegen in der Nähe der Winkelhalbierenden und unterscheiden sich auch untereinander nur geringfügig. Das heißt, die HPL-Veränderung während der Phase des Blutzuckerzuwachses unterscheidet sich nicht von der HPL-Veränderung während der Phase des Blutzuckerabfalls. Demnach ist keine Abhängigkeit des HPL-Blutspiegels von der Höhe des Blutzuckerspiegels zu erkennen.

Abb. 10

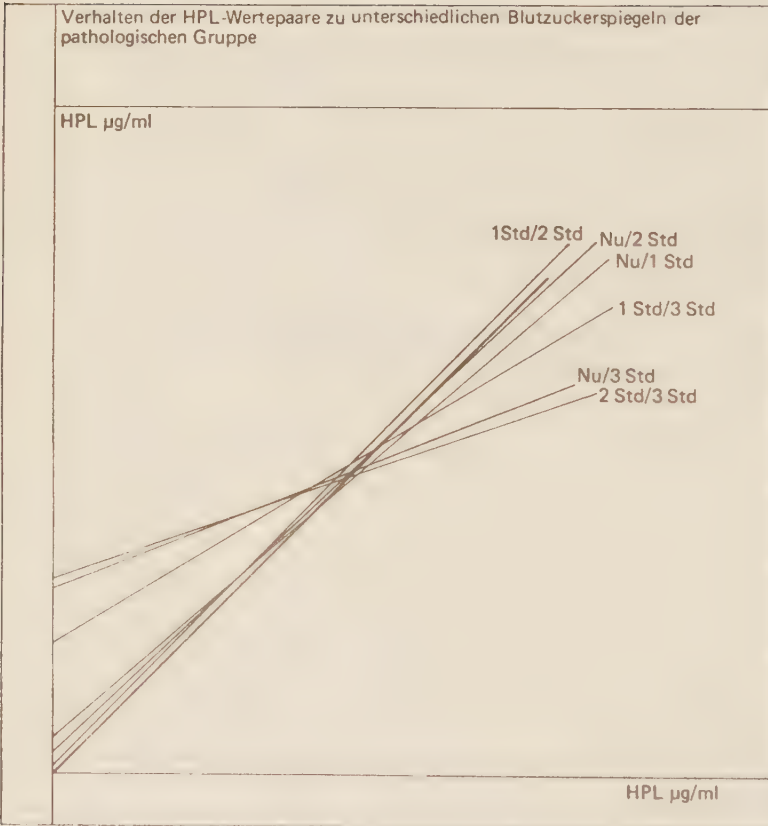


3.4.2. Die pathologische Gruppe

Abb. 11 zeigt die Regressionsgeraden der HPL-Werte mit pathologischen Blutzuckerbelastungen. Auch hier liegen die Geraden fast deckungsgleich auf der Winkelhalbierenden, nämlich die Geraden HPL vor Belastung/2. Stunde nach Belastung, 1. Stunde nach Belastung/2. Stunde nach Belastung, vor Belastung/1. Stunde nach Belastung. Die anderen unterscheiden sich deutlich, nämlich die Regressionsgeraden der Wertepaare HPL vor Belastung/3. Stunde nach Belastung, 1. Stunde nach Belastung/3. Stunde nach Belastung, 2. Stunde nach Belastung/3. Stunde nach Belastung, in Steigung und Achsenabschnitt von den übrigen Geraden. Man sieht, daß vor allem die Geraden auffällig sind, die von den HPL-Werten 3 Stunden nach Belastung beeinflußt werden.

Wie oben gezeigt wurde, ergibt sich bei pathologischem GTT in der 3. Stunde eine signifikante HPL-Veränderung.

Abb. 11



4. Schlußfolgerungen

Die vorliegenden Ergebnisse lassen bei der direkten Gegenüberstellung vom HPL-Hormon und dem Blutzucker keinen Zusammenhang erkennen.

Allerdings ist in der Gruppe der normalen Schwangeren in der 1. Stunde nach Belastung zu der 2. Stunde nach Belastung ein signifikant erhöhter HPL-Zuwachs festzustellen, der aber in keinem Zusammenhang mit den stattgefundenen Blutzuckeränderungen steht.

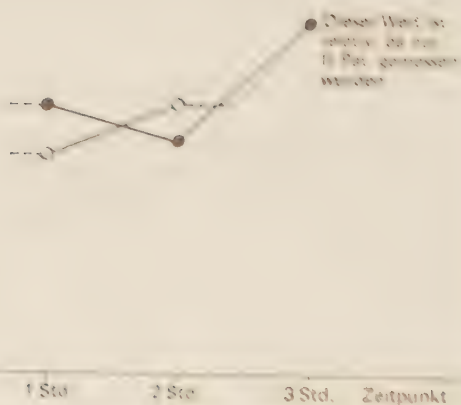
In der Gruppe der Gestationsdiabetikerinnen kann diese eindeutige HPL-Zuwachserhöhung erst eine Stunde später, nämlich von der 2. Stunde nach Belastung zur 3. Stunde nach Belastung beobachtet werden.

Es findet also eine zeitliche Verzögerung beim HPL-Zuwachs statt.

Abschließend kann man also sagen, daß während des Glukosetoleranztestes bei gesunden Schwangeren ein HPL-Zuwachs frühzeitiger einsetzt als bei Gestationsdiabetikerinnen.

Prozentuale Anzahl der Schwangeren
mit HPL Zuwachs

○ gestaute Schwangerschaftswasser
● Gestationsdiabetes mellitus



5. Zusammenfassung

Bei 94 Patientinnen werden 111 Glukosetoleranztests und HPL-Bestimmungen gemacht. Es handelt sich bei diesen Frauen um Schwangere mit anamnestischen Verdachtshinweisen.

Zur Auswertung der Blutzuckerwerte werden die Angaben von O'Sullivan und Mahan herangezogen.

HPL wird radioimmunologisch mit Hilfe des Radioimmunoassay der Firma Amersham/Buchler bestimmt.

Es geht in dieser Arbeit um die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem Blutzucker- und dem HPL-Spiegel existiert.

Dazu werden die bestimmten Werte in x,y Koordinatensystemen gegeneinander zur Erhaltung von Regressionsgeraden aufgetragen. Es kann sowohl beim zeitparallelen Vergleich von Blutzuckerwerten und HPL-Veränderungen als auch bei zeitlicher Verzögerung kein direkter Zusammenhang zwischen dem Blutzucker- und dem HPL-Spiegel festgestellt werden.

Es sind noch die Veränderungen von Blutzucker und HPL während des GTT untersucht worden. Auch hier sind wir zu keinem anderen Ergebnis gekommen. Hierbei ist jedoch auffällig, daß es bei den gesunden Schwangeren - in der Zeit von der 1. Stunde nach Belastung zur 2. Stunde nach Belastung - einen signifikant häufigeren HPL-Zuwachs als -Abfall gibt. Diese Beobachtung kann bei den Schwangeren mit Gestationsdiabetes erst eine Stunde später, nämlich von der 2. Stunde nach Belastung zur 3. Stunde nach Belastung festgestellt werden.

Diese Ergebnisse stehen allerdings nicht mit den in der gleichen Zeit stattgefundenen Blutzuckerveränderungen in Zusammenhang. Man kann also sagen, daß während des Glukosetoleranztestes ein signifikanter HPL-Zuwachs bei den normalen Schwangeren früher als bei der Gruppe mit Gestationsdiabetes mit zeitlicher Verzögerung stattfindet.

6. Literaturübersicht

1. Bass, G., J. Schmid, P. J. Keller:
Beziehungen zwischen HPL und Insulin in der normalen Schwangerschaft sowie beim latenten und manifesten Diabetes. Perinat. Medizin Band VI, 7. Deutsch. Kongreß für Perinat. Medizin 1974
2. Beck, P., W. H. Daughaday:
Human placental lactogen: Studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man.
J. Clin. Invest. 46 (1967) 103
3. Bellmann, O., N. Lang:
Die radioimmunologische Bestimmung von HPL in Serum und Fruchtwasser als eine Methode zur Überwachung der Risikoschwangerschaft.
Arch. Gynäk. 214 (1973) 499
4. Berle, P.:
Der Wert von Hormonbestimmung für die Beurteilung der Plazentafunktion in der Spätschwangerschaft.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 2146
5. Bohn, H.:
Kristallisation und Hochreinigung des humanen Placenta-Lactogens.
Experientia 27 (1971) 1223
6. Cohen, M., F. Haour, M. Dumont, J. Bertrand:
Prognostic value of human chorionic somatomammotropin plasma levels in diabetic patients.
Amer. J. Obstet. Gynec. 115 (1973) 202

7. Crabben, H. van der, E. Kaiser, L. Werner, P. H. Werners, S. Potthoff, S. Albrechts, H. J. Ries:
Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 16 (1970) Abschn. 3
8. Fuchs, G.:
Mathematik für Mediziner und Biologen.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969
9. Geiger, W., W. Post:
The distribution of HCG, STH and TSH to various physiological fluids of mother and fetus in the last trimester of pregnancy.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 159 (1972) 81
10. Gitsch, E., H. Janisch, J. Spona:
Die Bedeutung der hormonalen Überwachung der Schwangerschaft mittels Plazentalaktogen (HPL).
Wien. klin. Wschr. 85 (1973) 585
11. Gross, R., P. Schölmerich:
Lehrbuch der Inneren Medizin.
Schattauer, Stuttgart-New York (1973) 689
12. Grumbach, M. M., S. L. Kaplan, J. J. Sciarra:
Chorionic growth hormone-prolactin (CGP): Secretion, disposition, biologic activity in man, and postulated function as the "growth hormone" in the second half of pregnancy.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148 (1968) 501
13. Grumbach, M. M., S. L. Kaplan:
On the placental origin and purification of chorionic growth hormone-prolactin and its immunoassay in pregnancy.
Trans. N.Y. Acad. Sci. 27, Ser. II (1964) 167

14. Hellberg, J.:
Placentares Lactogen im mütterlichen Serum bei latentem Diabetes mellitus.
Dissertation, Berlin 1965
15. Ito, Y., K. Higashi:
Studies on the prolactin-like substance in human placenta.
Endocrinologia Japonica 8 (1961) 279
16. Josimovich, J.B., J.A. McLaren:
Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone.
Endocrinology 71 (1962) 209
17. Josimovich, J.B., D.H. Mintz:
Biological and immunological studies on the human placental lactogen.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148 (1968) 488
18. Keller, P.J., P. Bader, J. Schmid, K. Baertsch, C. Gerber, R. Soltermann, E. Klopfer:
Biochemical detection of fetoplacental distress in risk pregnancies.
Lancet (1971) II 729
19. Keller, P.J., C. Gerber:
Die hormonele Früherkennung der fetalen Gefährdung in der Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31 (1971) 973
20. Keller, P.J., H. Greuber, W. Schreiner:
Die Proteohormone der menschlichen Plazenta: I. Radioimmunologische Bestimmung des placentaren Lactogens.
Schw. iz. Z. Gynäk. Geburtsh. 1 (1970) 149

21. Kranz, Th., G. Lüben:
Beitrag zur radioimmunologischen Bestimmung von humanen Plazentalactogens.
Anal. Chem. 252 (1970) 271
22. Letchworth, A.T., R.J. Boardmann, C. Bristow, J. Landon, T. Chard:
A rapid semi-automatic method for the measurement of human chorionic somatomammotropin.
J. Obstet. Gyn. Brit. Cwlth. 78 (1971) 535
23. Lindberg, S., A. Nilson:
Human Placental Lactogen (HPL). Levels in Abnormal Pregnancies.
J. Obstet. Gyn. Brit. Cwlth. 80 (1973) 1046
24. Pschyrembel, W., J.W. Dudenhausen:
Grundriß der Perinatalmedizin.
de Gruyter, Berlin-New York (1972) 42
25. Samaan, N.A., H.S. Gallagher, W.A. McRoberts, A.M. Faris:
Serial estimation of human placental lactogen, estriol and pregnandiol in pregnancy correlated with whole organ section of placenta.
Amer. J. Obstet. Gynec. 109 (1971) 63
26. Saxena, B.N., K. Emerson, H.A. Selenkow:
Serum placental lactogen (HPL) levels as an index of placental function.
New Engl. J. Med. 281 (1969) 225
27. Singer, W.P., P. Desjardins, H.G. Friesen:
Human placental lactogen. An index of placental function.
Obstet. and Gynaecol. 36 (1970) 222

28. Spellacy, W.N., E.S. Teoh, W.C. Buki, S.A. Birk, S.A. McCreary:
Value of human chorionic somatomammotropin in managing higher
risk pregnancies.
Amer. J. Obstet. Gynec. 109 (1971) 588
29. Spona, J., H. Janisch:
Serum Placental lactogen (HPL) as an index of placental
function.
Acta endocr. 68 (1971) 401
30. Teoh, E.S., W.N. Spellacy, W.C. Buki:
Human chorionic somatomammotropin (HCS): A new index of
placental function.
J. Obstet. Gyn. Brit. Cwlth. 78 (1971) 672
31. Wissenschaftliche Tabellen Documenta Geigy: Vertrauens-
grenzen.
(1968) 105

7. Danksagung

Für die Überlassung des Themas sowie der klinischen und dokumentarischen Mittel danke ich Herrn Prof. Dr. E. Saling.

Herrn Dr. med. J.W. Dudenhausen danke ich sehr für seine eingehende und freundliche Beratung in allen Fragen, die bei der Bearbeitung dieses Themas auftraten.

Frau Dipl.-Ing. K. Schmidt danke ich sehr herzlich für die statistische Beratung.

8. Lebenslauf

Am 18. November 1950 wurde ich, Marlies Engelhardt, als zweites Kind des Kinderarztes Dr. med. Arthur Engelhardt und seiner Ehefrau, der Diplom-Volkswirtin Margot Engelhardt geb. Laumann, in Berlin geboren.

Vom 1. April 1957 bis 27. März 1963 besuchte ich die Lans-Schule in Berlin-Dahlem. Seit dem Frühjahr 1963 war ich Schülerin des Arndt-Gymnasiums, wo ich am 14. Januar 1970 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1970 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Am 13. April 1976 bestand ich dort das medizinische Staatsexamen.

Zur Zeit bin ich auf der 1. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses als Medizinalassistentin tätig.

Dissertationsdruck Fred Höpfner 312 88 85
Pestalozzistr. 106 (1. Etz. Höpfner) 1 Berlin 12 313 81 98



